

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
Abteilung für Hämatologie
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Quantitative Veränderungen der Immunglobuline IgG, IgA und IgM im Serum nach Splenektomie bei Patienten mit M. Hodgkin

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
den Medizinischen Fachbereichen vorgelegt

von
Gerhard Silz
aus Pirmasens

Mainz 1978

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
Abteilung für Hämatologie
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Quantitative Veränderungen der Immunglobuline
IgG, IgA und IgM im Serum nach Splenektomie
bei Patienten mit M. Hodgkin

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
den Medizinischen Fachbereichen vorgelegt

von

Gerhard Silz
aus Pirmasens

Mainz 1978



Fachbereichsdekan:	Prof. Dr. E. Straub
1. Gutachter:	Prof. Dr. J. Fischer
2. Gutachter:	Prof. Dr. W. Prellwitz
Tag der mündl. Prüfung:	13. Dezember 1978

INHALT

Meinen Eltern

INHALT

	Seite
I. Einleitung	1
II. Patienten und Methoden	4
1. Krankengut	4
2. Alters- und Geschlechtsverteilung	8
3. Einteilung in klinische Krankheitsstadien	9
4. Milz- und Leberbefall	10
5. Einteilung nach histologischen Typen	10
6. Vorbehandelte und nicht vorbehandelte Fälle	11
7. Krankheitsdauer und Überlebenszeit	12
8. Untergruppen mit verschiedener Milzfunktion	13
9. Untergruppen mit unterschiedlichem Milzgewicht	15
10. Zeitpunkt der Immunglobulinbestimmung und statistische Auswertung	16
11. Methode der Immunglobulinbestimmung	17
III. Ergebnisse	
1. Verhalten der Immunglobuline im Gesamtkollektiv der Patienten mit Morbus Hodgkin	18
2. Verhalten der Immunglobuline in Abhängigkeit vom Geschlecht	19
3. Verhalten der Immunglobuline in Abhängigkeit vom histologischen Typ	20
4. Verhalten der Immunglobuline in Abhängigkeit vom klinischen Krankheitsstadium	22
5. Verhalten der Immunglobuline in Abhängigkeit von den Allgemeinsymptomen	24

	Seite
6. Verhalten der Immunglobuline in Abhängigkeit vom Alter	25
7. Verhalten der Immunglobuline in bezug auf verstorbene und noch lebende Patienten	27
8. Verhalten der Immunglobuline in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer	28
9. Verhalten der Immunglobuline in Abhängigkeit vom Milzbefall	30
10. Verhalten der Immunglobuline in Abhängigkeit von den Parametern der Milzfunktion	32
11. Verhalten der Immunglobuline in Abhängigkeit vom Milzgewicht	35
12. Verhalten der Immunglobuline in Abhängigkeit von der Vorbehandlung	37
13. Verhalten der Immunglobuline in Abhängigkeit von der Therapieart im letzten Jahr vor der Splenektomie	39
IV. Diskussion	41
V. Zusammenfassung	50
Literatur	52

I. Einleitung

Mit der Erweiterung der Indikation zur Splenektomie beim Morbus Hodgkin im Rahmen des Staging hat in den letzten Jahren die Frage nach den möglichen Auswirkungen des Milzverlustes beim Menschen eine aktuelle Bedeutung gewonnen.

Unter den verschiedenen, derzeitig bekannten Milzfunktionen (13,23,45,46) ist die Aufgabe der Milz im Rahmen des RES hervorzuheben. Für ELLIS und SMITH waren Phagozytose und frühe Antikörperbildung die entscheidenden splenalen Funktionen (13). NOLTENIUS hat 1970 in einer Übersichtsarbeit den engen Kontakt zwischen dem lymphatischen Gewebe und dem RES, bedingt durch die besondere histologische Mikroarchitektur in der Milz, herausgestellt (45).

Zusammenfassend läßt sich die wesentliche Bedeutung der Milz für den menschlichen Organismus darin sehen, daß in diesem Filter-, Speicher- und Abwehrorgan (30) etwa ein Drittel des lymphoretikulären Gewebes konzentriert ist und die Milz somit eine zentrale Stelle der Antigenaufnahme und ein Hauptproduzent der Immunglobuline darstellt.

Die Immunglobuline sind Träger der spezifischen humoralen Abwehr, d.h. der Antikörper (24). Von den drei in vorliegender Studie untersuchten Immunglobulinklassen entfällt auf die IgG-Klasse das Hauptkontingent der Antikörper. Diese 7S-Moleküle mit einem Molekulargewicht von etwa 150 000 sind überall dort im menschlichen Organismus anzutreffen, wo eine Immunglobulinsynthese stattfindet. IgG hat eine Halbwertszeit von 20 Tagen. Die Umsatzrate steigt mit zunehmender Konzentration im Blut an. Bei IgA und IgM bleibt der täglich metabolisierte Anteil hingegen annähernd konstant. Über die biologische Funktion von IgG wissen wir heute, daß es zur direkten Neutralisation von Toxinen

und zur Komplementfixation fähig ist, die der Phagozytose und intrazellulären Abtötung von Mikroorganismen dient. Insofern nimmt die IgG-Klasse einen hervorragenden Platz bei der Infektionsabwehr im Organismus ein.

IgA, ebenfalls ein 7S-Molekül (Molekulargewicht 150 000 und 400 000) findet sich außer im Serum und Gewebe hauptsächlich in Sekreten wie Kolostrum, Speichel, Tränenflüssigkeit und Nasenschleim sowie in Sekreten der Tracheo-bronchial- und Gastrointestinalschleimhäute. Mit 5 - 6 Tagen hat IgA eine wesentlich kürzere Halbwertszeit als IgG. Abwehrfunktionen besitzen IgA-Antikörper gegen Viren des Respirations- und Darmtraktes. Durch Komplexbildung mit anderen Proteinen auf mukösen Oberflächen wird die Resorption von Antigenen verhindert. IgA hat im Gegensatz zu IgG und IgM nicht die Fähigkeit zur Komplementaktivierung.

Zu der IgM-Klasse gehören fast alle Antikörper, die gegen Bakterien und größere Antigene gerichtet sind. Es sind 19S-Moleküle mit einem Molekulargewicht von 900 000, einer Halbwertszeit von 5 - 6 Tagen; sie treten in der Frühphase der Immunantwort auf (41). Vorwiegender Verteilungsraum der Makroglobuline ist das zirkulierende Blut (42). Wahrscheinlich werden sie vor allem in der Milz gebildet, wofür u.a. auch tierexperimentelle Befunde sprechen (6). So können mit Hilfe der Plaque-Technik von JERNE nach intravenöser Immunisierung komplementbindende IgM-Antikörper im Milzgewebe nachgewiesen werden (41). Hervorzuheben sind vor allem die opsonierenden und bakteriziden Eigenschaften der Makroglobuline (47).

Die Überprüfung des Funktionsausfalles nach der Splenektomie, insbesondere einer möglichen Verminderung der Immunglobulinkonzentrationen im Serum und der damit verbundenen erhöhten Infektanfälligkeit, ist seit der Arbeit von KING und SCHUMACHER (26) im Jahre 1952 von großer klinischer

Bedeutung. Dies gilt vor allem für Milzexstirpationen bei Erkrankungen des lymphoretikulären Systems, da in dieser Krankheitsgruppe Störungen der zellulären und/oder der humoralen Immunabwehr häufig vorkommen. In erster Linie ist hier an die Lymphogranulomatose (Morbus Hodgkin) zu denken, die mit einem Defekt der Allergie vom Spättyp, also des zellulären Immunsystems, einhergeht (1,9,53,54,62). Gerade beim Morbus Hodgkin hat die Splenektomie nicht nur in der Therapie, sondern in den letzten Jahren auch in der Diagnostik inzwischen einen festen Platz gefunden (16,18,19,20,34,44,51,57,59).

Die Aufgabe der vorliegenden retrospektiven Studie ist die statistische Untersuchung der Auswirkung des Verlustes von immunkompetentem Gewebe durch die Splenektomie bei Patienten mit Morbus Hodgkin auf die Serumkonzentrationen der Immunglobuline IgG, IgA und IgM. Dabei sollen mögliche Korrelationen mit Krankheitsstadium, histologischem Typ, Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, Überlebenszeit, präoperativer Therapie, Milzbefall oder mit Milzgewicht und -funktion aufgezeigt werden. Von klinischer Relevanz ist hierbei die Beantwortung der Frage, ob es eine Risikogruppe in bezug auf die Milzexstirpation gibt, da ein mögliches postoperatives Absinken der Immunglobulinkonzentration unter die Norm ursächlich mit einer erhöhten Infektbereitschaft der milzlosen Patienten verbunden sein könnte, was in der Literatur von mehreren Autoren mitgeteilt wurde (2,4,11,14,15,22,26,30,39,48,56).

II. Patienten und Methoden

1. Krankengut

Das dieser Studie zugrunde liegende Krankengut umfaßt insgesamt 61 Patienten mit histologisch gesichertem Morbus Hodgkin, die in dem Zeitraum von April 1971 bis November 1975 splenektomiert wurden (Tabelle I).

Tabelle I: Gesamtkollektiv der 61 Patienten mit M. Hodgkin

Nr.	Name	Geburts- datum	Histolog. Typ	Klin. Stadium vor Splenek- tomie	Datum der Splenektomie	Milz- gewicht	Milz- befall	Leber- befall
1	Alb., Günther	3. 9.1935	MC	II A	27.10.1972	225	nein	nein
2	Ant., Paul	20. 9.1923	MC	II B	5. 8.1974	180	nein	nein
3	Arn., Werner	8. 9.1935	NS	III B	13. 3.1972	230	nein	nein
4	Ben., Gerh.	13. 3.1953	NS	III A	7. 4.1972	290	ja	nein
5	Bot., Gottfr.	1. 1.1959	LP	III A	8. 3.1974	360	nein	nein
6	Bra., Irmh.	21. 7.1939	MC	I B	15.11.1971	220	nein	nein
7	Bre., Peter	29. 5.1950	MC	II B	16.12.1974	200	nein	nein
8	Bur., Georg	4. 1.1930	LD	III B	4. 5.1972	800	ja	nein
9	Cra., Anna	19. 4.1926	MC	II A	13. 3.1972	145	nein	nein
10	Dab., Hans	30. 4.1921	+	III A	16. 3.1972	155	nein	nein
11	Fis., Jakob	12. 8.1935	LP	III B	31. 1.1972	400	ja	nein
12	Fuc., Karl	13. 2.1928	LP	III A	28. 2.1972	180	ja	nein
13	Göb., Gudrun	13. 1.1954	+	II A	4. 3.1974	200	nein	nein
14	Gri., Herta	1. 6.1922	MC	I A	25. 7.1973	130	nein	nein
15	Grü., Beate	23. 3.1952	NS	III B	29. 5.1972	92	nein	nein
16	Har., Willi	16.10.1913	MC	IV B	30.10.1974	430	ja	nein
17	Hat., Dieter	1. 7.1938	MC	III B	17. 2.1972	250	nein	nein
18	Hec., Ursula	5.11.1941	LP	II B	8. 4.1971	760	ja	nein
19	Her., Otto	16. 9.1919	MC	III B	7. 2.1974	2300	ja	nein
20	Hof., Luzie	28.11.1948	NS	I A	10. 7.1973	220	nein	nein

Fortsetzung Tab. I:

21	Hol., Margot	11. 1.1948	LP	III A	27. 9.1973	220	ja	nein
22	Kad., Maria	25. 8.1916	LD	IV B	30. 4.1975	620	ja	ja
23	Kei., Walter	24.11.1923	MC	II A	17. 5.1972	145	nein	nein
24	Kne., Peter	2. 4.1950	MC	III B	10. 1.1974	470	ja	nein
25	Koh., Marian.	7.10.1922	+))	I B	18. 8.1972	170	nein	nein
26	Kra., Gabriele	4. 7.1929	MC	III B	13. 2.1974	140	nein	nein
27	Kun., Inge	14.11.1942	MC	III A	8. 5.1972	145	nein	nein
28	Küs., Heidrun	8. 6.1948	NS	III B	25. 2.1972	250	nein	nein
29	Lai., Martina	10. 6.1959	MC	III A	11.11.1975	160	ja	nein
30	Lau., Gerh.	13. 2.1956	NS	III B	30.10.1975	225	nein	nein
31	Lau., Emmi	4. 9.1938	NS	II A	21. 4.1972	98	nein	nein
32	Man., Adolf	8.12.1937	+))	III B	21. 1.1972	170	nein	nein
33	Mie., Ernst	21. 9.1909	LP	II A	18. 4.1972	120	nein	nein
34	Möl., Renate	9. 4.1934	MC	III B	17. 1.1973	112	ja	nein
35	Mül., Hannel.	27.10.1929	NS	II B	14. 3.1972	200	nein	nein
36	Mül., Kurt	2. 4.1936	LP	I A	23. 5.1975	200	nein	nein
37	Mül., Maria	16. 9.1940	NS	II A	21. 2.1972	150	nein	nein
38	Mül., Walfr.	16. 8.1940	NS	III A	9.10.1975	300	ja	nein
39	Mül., Wolfg.	7. 7.1950	NS	III B	7. 3.1972	210	nein	nein
40	Pah., Willi	7. 8.1929	MC	III A	26. 4.1973	180	ja	nein

Fortsetzung Tab. I:

41	Ras., Hans	25.10.1947	LP	III B	25. 7.1972	1050	ja	nein
42	Ree., Burkh.	20. 5.1951	NS	II A	15. 6.1972	175	nein	nein
43	Rei., Harald	15. 2.1960	LP	III A	4.10.1974	90	ja	nein
44	Roh., Doroth.	9. 6.1936	MC	IV B	29.11.1971	550	ja	ja
45	Sch., Änne	4. 6.1936	LP	I A	18.11.1971	135	nein	nein
46	Sch., Anna	26. 4.1916	MC	II A	19. 6.1975	31	nein	nein
47	Sch., Anni	30. 3.1942	+)	II A	15. 3.1972	250	nein	nein
48	Sch., Corn.	21. 3.1953	MC	I A	24. 4.1974	205	nein	nein
49	Sch., Heinz	6.10.1949	NS	III A	8. 5.1973	210	nein	nein
50	Sch., Helga	20.11.1927	MC	II B	20. 3.1974	280	nein	nein
51	Sch., Helmut	23.10.1947	NS	II A	6. 4.1972	320	nein	nein
52	Sch., Johann	12. 8.1911	MC	III B	19. 6.1975	335	ja	nein
53	San., Regina	19. 9.1944	LD	III B	22. 3.1974	330	ja	nein
54	Sed., Gunther	4. 1.1943	MC	II A	18. 4.1972	90	nein	nein
55	Sei., Erich	14.11.1942	LD	III B	3. 7.1972	260	ja	nein
56	Ste., Brunh.	18. 5.1938	LP	I A	18. 2.1972	170	nein	nein
57	Thu., Josef	29. 6.1908	LP	I A	13. 4.1973	95	nein	nein
58	Tuc., Heinz	12. 1.1922	MC	III A	9. 1.1974	170	nein	nein
59	deW., Waltr.	22. 4.1918	NS	III A	21. 3.1974	80	nein	nein
60	Wil., Christa	31. 7.1935	NS	III A	9. 3.1972	95	nein	nein
61	Zey., Rainer	21. 6.1926	NS	IV B	28.10.1971	170	nein	nein

+) nicht typisierbar.

2. Alters- und Geschlechtsverteilung

Das Alter der Patienten mit M. Hodgkin lag zum Zeitpunkt der Splenektomie zwischen 14 J. und 65 J. ($\bar{x} = 36$ J.). Davon entfielen auf die Altersgruppe unter 35 J. 31, zwischen 35 J. und 55 J. 22 und über 55 J. 8 Fälle (Abb. 1).

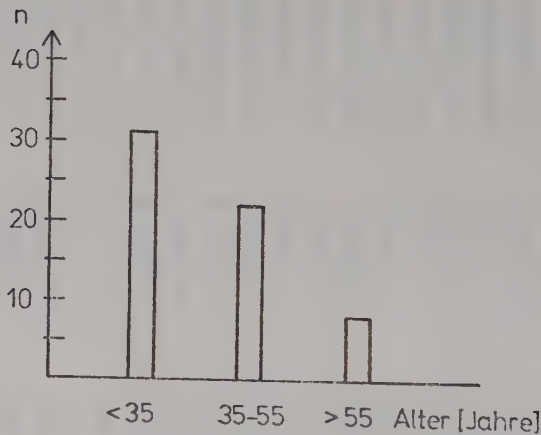


Abb. 1. Altersverteilung von 61 Patienten mit Morbus Hodgkin zum Zeitpunkt der Splenektomie.

Von den 61 Patienten mit Lymphogranulomatose waren 33 männlichen und 28 weiblichen Geschlechts. Somit ergab sich eine

Geschlechtsverteilung von männlich:weiblich = 54:46, die im Vergleich zu der in der Literatur angegebenen von m:w = 60:40 (31) zugunsten des weiblichen Geschlechts verschoben ist.

3. Einteilung in klinische Krankheitsstadien

Die zur Erfassung der Krankheitsausbreitung dienende Stadieneinteilung des Morbus Hodgkin wurde 1971 auf der Konferenz von Ann Arbor neu definiert (5). In Anlehnung an dieses Einteilungsprinzip wurde für unser Krankengut folgende Stadieneinteilung angewendet:

Stadium I:

Befall einer Lymphknotenregion oder lokalisierter extralymphatischer Herd.

Stadium II:

Befall von zwei oder mehreren Lymphknotenregionen gleichseitig vom Zwerchfell oder solitärer extralymphatischer Herd und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf der gleichen Zwerchfellseite.

Stadium III:

Befall beiderseits des Zwerchfells; die Milz und/oder lokalisierte extralymphatische Herde können befallen sein.

Stadium IV:

Disseminierter Befall extralymphatischer Organe.

Alle Stadien werden unterteilt in die Gruppe A (ohne Allgemeinsymptome) und B (mit mindestens 1 Allgemeinsymptom). Allgemeinsymptome sind: Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust.

Zum Zeitpunkt der Splenektomie sah die Verteilung der 61 Patienten mit M. Hodgkin in Krankheitsstadien wie folgt aus:

Stadium I:	9 Fälle (15 %)
Stadium II:	17 Fälle (28 %)
Stadium III:	31 Fälle (51 %)
Stadium IV:	4 Fälle (6 %)

Insgesamt zeigten 33 Patienten (54 %) keine Allgemeinsymptome, während 28 (46 %) mindestens 1 Allgemeinsymptom aufwiesen.

4. Milz- und Leberbefall

Bei 20 Patienten mit Lymphogranulomatose wurde im Rahmen der explorativen Laparotomie und Splenektomie histologisch ein Milzbefall festgestellt, d.h. in 33 % der Fälle. Zwei Patienten hatten sowohl in der Milz als auch in der Leber lymphogranulomatöse Herde. Unter Hinweis auf die Bedeutung der Milz als möglicher hämatogener Streuungsherd (60), gab es auch in unserem Patientengut keinen einzigen Fall mit Leberherden, ohne gleichzeitigen Milzbefall.

5. Einteilung nach histologischen Typen

Die pathologisch-anatomische Klassifizierung des Morbus Hodgkin auf der Konferenz von Rye (36) 1965 wurde in Anlehnung an LUKES und BUTLER (35) dieser Studie zugrunde gelegt:

Typ 1 = Lymphocytic Predominance (LP)
(lymphozytenreiche Form)

Typ 2 = Nodular Sclerosis (NS)
(nodulär-sklerosierende Form)

Typ 3 = Mixed Cellularity (MC)
(gemischtzellige Form)

Typ 4 = Lymphocytic Depletion (LD)
(lymphozytenarme Form)

Die histologischen Lymphknotenbefunde in unserem Krankengut verteilten sich wie folgt.

LP: 12 Fälle (22 %)

NS: 17 Fälle (30 %)

MC: 23 Fälle (41 %)

LD: 4 Fälle (7 %)

Bei 5 Patienten konnte retrospektiv eine histologische Typisierung nicht mehr vorgenommen werden. LENNERT und MOHRI fanden bei 560 Routine-Biopsien folgende prozentuale Verteilung (31):

LP: 21 %, NS: 40 %, MC: 27 %, LD: 12 %

Im Gegensatz zu unserem Morbus Hodgkin-Kollektiv ist in dieser Aufstellung der NS-Typ häufiger vertreten als die gemischtzellige Form.

6. Vorbehandelte und nicht vorbehandelte Fälle

Zum Zeitpunkt der Splenektomie waren 40 Pat. mit M. Hodgkin (66 %) vorbehandelt. Bei 32 Fällen geschah dies innerhalb der letzten 12 Monate vor der Operation. 5 Patienten der letztgenannten Gruppe waren sowohl zytostatisch als auch strahlentherapeutisch behandelt worden. 18 Pat. erhielten

nur eine Chemotherapie und 9 nur eine Strahlenbehandlung.

7. Krankheitsdauer und Überlebenszeit

Unter der Krankheitsdauer (t_1) verstehen wir den Zeitraum zwischen histologischer Diagnosestellung und der Splenektomie.

In der Hodgkin-Gruppe betrug t_1 minimal 1 Monat und maximal 117 Monate ($\bar{x} = 32$ Monate).

Insgesamt lag bei 36 Patienten mit M. Hodgkin t_1 innerhalb von 24 Monaten, bei 14 Fällen zwischen 24 und 72 Monaten, und in 11 Fällen betrug die Krankheitsdauer mehr als 24 Monate (Abb. 2).

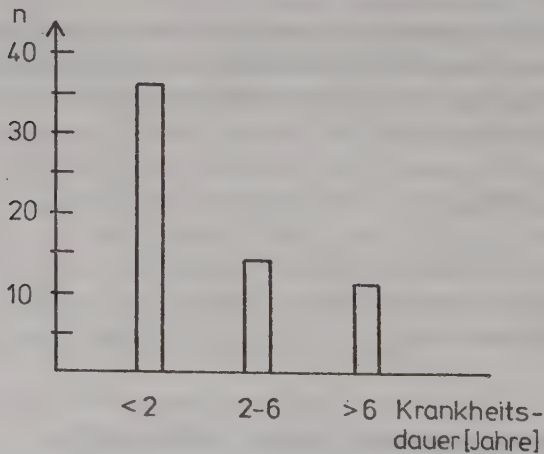


Abb. 2. Krankheitsdauer (Zeitraum zwischen histologischer Diagnosestellung und Splenektomie) von 61 Patienten mit Morbus Hodgkin.

Von den 61 Patienten mit Lymphogranulomatose verstarben zwischenzeitlich 13 (21 %). Die durchschnittliche Überlebenszeit nach Splenektomie (t_2) betrug bei den Verstorbenen 20 Monate ($t_2/\text{min} = 2$ Monate, $t_2/\text{max} = 51$ Monate). 5 Patienten überlebten die Splenektomie um weniger als 12 Monate, 4 verstarben innerhalb von 12 bis 24 Monaten postoperativ und weitere 4 Patienten hatten eine Überlebenszeit von über 24 Monaten.

8. Untergruppen mit verschiedener Milzfunktion

Eine Partialfunktion der Milz, das Filtrationsvermögen, kann mit Hilfe von ^{51}Cr -markierten, wärmealterierten Erythrozyten numerisch erfaßt werden (17):

- a) Halbwertszeit der Gesamtelimination von injizierten ^{51}Cr -markierten, wärmealterierten Erythrozyten ($T_{1/2}$ RHS); Normbereich 6 - 10 min.
- b) Spezifische Milzsequestration (Sequestrationsindex); Normbereich 60 - 75 %.

Im Durchschnitt wies die Morbus Hodgkin-Gruppe folgende Funktionswerte auf:

$T_{1/2}$ RHS (min):	14,6 ± 8,4	(n = 61)
Sequestrationsindex (%)	58,0 ± 18,0	(n = 59)

Das Morbus Hodgkin-Kollektiv wies 19 Fälle (31 %) mit einem $T_{1/2}$ RHS-Wert unter 10 min auf ($\bar{x} \pm s = 7,2 \pm 2,2$ min), in 17 Fällen (28 %) lag $T_{1/2}$ RHS zwischen 10 und 15 min ($\bar{x} \pm s = 12,3 \pm 1,3$ min) und $T_{1/2}$ RHS-Werte über 15 min ($\bar{x} \pm s = 21,9 \pm 8,3$ min) konnten bei 25 Patienten (41 %) festgestellt werden (Abb. 3).

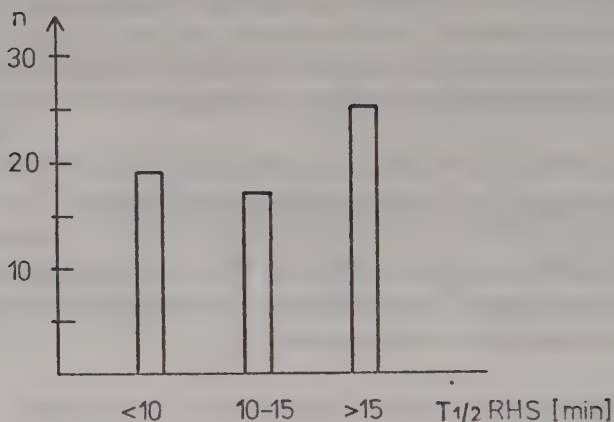


Abb. 3. Halbwertszeit der Clearance von ^{51}Cr -markierten, wärmealterierten Erythrozyten bei 61 Patienten mit Morbus Hodgkin.

10 Patienten mit M. Hodgkin (16 %) hatten einen Sequestrationsindex unter 40 % ($\bar{x} \pm s = 30 \pm 8$ %), 23 Patienten (38 %) zwischen 40 und 60 % ($\bar{x} \pm s = 51 \pm 7$ %) und in 26 Fällen (43 %) lag er über 60 % ($\bar{x} \pm s = 74 \pm 8$ %). Bei zwei Patienten konnten die Werte retrospektiv nicht mehr eruiert werden.

9. Untergruppen mit unterschiedlichem Milzgewicht

Im Durchschnitt betrug das Milzgewicht bei den 61 Patienten mit Lymphogranulomatose 281 g ($\bar{x} \pm s = 281 \pm 320 \text{ g}$). Bei 38 Hodgkin-Fällen (62 %) lag das Milzgewicht unter 225 g ($\bar{x} \pm s = 154 \pm 47 \text{ g}$), was dem milzszintigraphisch ermittelten Normbereich entspricht. 15 Fälle (25 %) konnten in die Gewichtsklasse von 225 bis 400 g eingestuft werden ($\bar{x} \pm s = 287 \pm 53$), und nur bei 8 Patienten (13 %) exstirpierte man Milzen, die schwerer als 400 g waren ($\bar{x} \pm s = 873 \pm 611 \text{ g}$) (Abb. 4).

Alle Milzen über 400 g wiesen Hodgkin-Granulome auf, während in den 53 Fällen unter 400 g 12 (23 %) befallen waren.

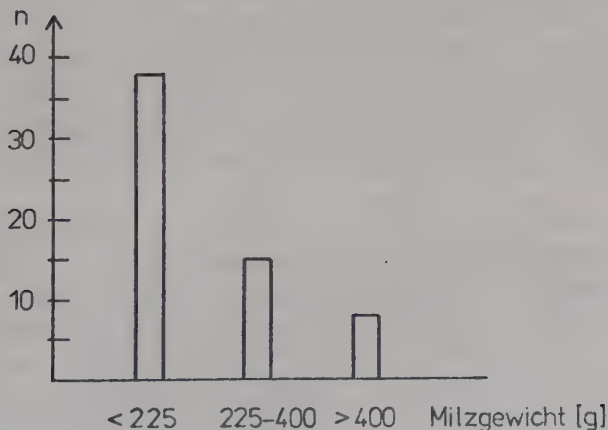


Abb. 4. Milzgewichte bei 61 Patienten mit Morbus Hodgkin.

10. Zeitpunkt der Immunglobulinbestimmung und statistische Auswertung

In der vorliegenden Studie wurden Serumkonzentrationen der drei Immunglobulinklassen IgG, IgA und IgM vor und nach der Splenektomie zur statistischen Auswertung herangezogen. Die Zeitspanne zwischen den prä- und postoperativen Bestimmungszeitpunkten mußte dabei a) länger als die Halbwertszeit der Immunglobuline und b) so kurz wie möglich sein, damit weitgehendst nur die Splenektomie quantitative Veränderungen der Serumimmunglobulinkonzentrationen bewirken konnte.

Der präoperative Bestimmungszeitpunkt lag bei 57 Patienten unseres Krankengutes durchschnittlich bei 14 Tagen. Bei weiteren 4 Patienten wurden die Immunglobuline zwischen 43 und 55 Tagen vor der Operation bestimmt. Der durchschnittliche postoperative Bestimmungszeitpunkt lag für 55 Patienten bei 27 Tagen. In 6 Fällen bewegte er sich zwischen 5 und 9 Tagen. Alle postoperativen Werte wurden vor einer nachfolgenden Chemo- oder Strahlentherapie erhoben.

Errechnet wurde das arithmetische Mittel ($\bar{x}$) und die einfache Standardabweichung (s) in den Hauptkollektiven und den Untergruppen des Hodgkin-Kollektivs. Die prä- und postoperativen Mittelwerte wurden mit Hilfe des Wilcoxon-Tests (12) bei einer vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,05$ verglichen. Zusätzlich wurden sowohl die Durchschnittswerte vor der Milzexstirpation als auch danach mit den Normwerten eines gesunden, nicht splenektomierten Kontrollkollektivs verglichen. Hierbei kam der t-Test nach STUDENT (12) zur Anwendung mit ebenfalls $p = 0,05$. Die Mittelwerte des Vergleichskollektivs konnten der Arbeit von KAPP, PRELLWITZ und MÜLLER entnommen werden, die 1974 mit der autom. Immunpräzipitatreaktion (AIP) bei

292 gesunden Männern und 261 Frauen folgende Normwerte der Serumimmunglobulinkonzentrationen fanden (25):

IgG (mg%)	: $\bar{x} \pm s$	= 1204 $\pm$ 285	(n = 553)
IgA (mg%)	: $\bar{x} \pm s$	= 198 $\pm$ 79	(n = 553)
IgM (mg%)	: $\bar{x} \pm s$	= 115 $\pm$ 49	(n = 553)

Dabei fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen.

11. Methode der Immunglobulinbestimmung

Die Immunglobuline IgG, IgA und IgM wurden mit Hilfe der automatisierten Immunpräzipitatreaktion (AIP) quantitativ ermittelt. Zur apparativen Ausstattung gehörten Bauteile des Autoanalyzers II und das Fluoronephelometer der Firma Technicon; außerdem eine Durchflußzelle mit Schreiber. Als Antisera und Standards wurden die von genannter Firma gelieferten benutzt. Für die Qualitätskontrolle kam das Standardhumanserum der Behringwerke AG zur Anwendung. Die Serumproben wurden im Verhältnis 1:100 und 1:300 vorverdünnt. Die Verdünnungslösung für Antigen enthielt 0,15 mMol NaCl/l, für Antikörper 0,15 mMol NaCl/l + 40,0 g PEG (Polyethylenglykol)/l (Molekulargewicht 6000). Die Proben filtrierte man vor der Messung durch ein Miliporefilter GSW P 02500. KAPP, PRELLWITZ und MÜLLER wiesen darauf hin, daß zwischen der mechanisierten Bestimmung (AIP) von Immunglobulinen und dem Tripartigenplatten-Test nach MANCINI (28,38) keine signifikanten Unterschiede bestehen (25).

*) Die Untersuchungen wurden im Zentrallabor der Medizinischen Kliniken - Leiter: Prof. Dr. W. Prellwitz - der Universität Mainz durchgeführt.

III. Ergebnisse

1. Verhalten der Immunglobuline im Gesamtkollektiv der Patienten mit Morbus Hodgkin

Bei allen beschriebenen Kollektiven lagen die arithmetischen Mittelwerte der Serumkonzentrationen von IgG, IgA und IgM sowohl vor als auch nach der Splenektomie nie signifikant unter der Norm, wie die Auswertung des t-Tests nach STUDENT ergab. Im Hodgkin-Gesamtkollektiv waren sämtliche Durchschnittswerte prä- und postoperativ im Vergleich zu den Normwerten signifikant erhöht. Das IgA zeigte eine mit dem Wilcoxon-Test gesicherte Zunahme durch die Milzexstirpation, während IgM signifikant abfiel und IgG nur eine statistisch unauffällige Veränderung aufwies (Tabelle II).

Tabelle II: Immunglobulinkonzentrationen im Serum vor und nach der Splenektomie bei 61 Patienten mit Morbus Hodgkin.

	$\bar{x} \pm s$ [mg %]		$\Delta \bar{x}$ [mg %]
	präop.	postop.	
Ig G	1465 $\pm$ 431	1474 $\pm$ 500	+ 9
Ig A	255 $\pm$ 111	275 $\pm$ 121	+ 20
Ig M	179 $\pm$ 137	149 $\pm$ 126	- 30

2. Verhalten der Immunglobuline in Abhängigkeit vom Geschlecht

Die Aufteilung des Hodgkin-Kollektivs nach dem Geschlecht ergab für die männliche und weibliche Gruppe eine signifikante Abnahme der IgM-Konzentration; im männlichen Kollektiv stieg jedoch der IgA-Wert signifikant an (Tabelle IIIa-b).

Tabelle IIIa-b: Immunglobulinkonzentrationen im Serum vor und nach der Splenektomie bei
a) 33 männlichen und b) 28 weiblichen Patienten mit Lymphogranulomatose.

	$\bar{x} \pm s$ [mg %]		$\Delta \bar{x}$ [mg %]
	präop.	postop.	
Ig G	1463 $\pm$ 452	1510 $\pm$ 583	+ 47
Ig A	264 $\pm$ 105	294 $\pm$ 120	+ 30
Ig M	156 $\pm$ 152	131 $\pm$ 151	- 25

	$\bar{x} \pm s$ [mg %]		$\Delta \bar{x}$ [mg %]
	präop.	postop.	
Ig G	1467 $\pm$ 414	1432 $\pm$ 385	- 35
Ig A	243 $\pm$ 119	254 $\pm$ 120	+ 11
Ig M	207 $\pm$ 114	170 $\pm$ 87	- 37

3. Verhalten der Immunglobuline in Abhängigkeit vom histologischen Typ

Bei der Aufschlüsselung des Hodgkin-Kollektivs in die 4 histologischen Typen, zeigte der MC-Typ eine statistisch gesicherte Abnahme der IgM-Konzentration. Die lymphozytenarme Form wies ebenfalls einen starken IgM-Abfall auf, die Patientenzahl war für die Auswertung im Wilcoxon-Test aber zu klein (Tab. IVa-d).

Tabelle IVa-d: Immunglobulinkonzentrationen im Serum vor und nach der Splenektomie bei a) 12 Patienten mit dem histologischen Hodgkin-Typ LP, b) 17 Patienten mit dem NS-Typ, c) 23 Patienten mit dem MC-Typ und d) 4 Patienten mit dem LD-Typ.

a)

	$\bar{x} \pm s$ [mg %]		$\Delta \bar{x}$ [mg %]
	präop.	postop.	
Ig G	1456 $\pm$ 435	1406 $\pm$ 259	- 50
Ig A	219 $\pm$ 103	256 $\pm$ 109	+ 37
Ig M	169 $\pm$ 118	142 $\pm$ 93	- 27

b)

	$\bar{x} \pm s$ [mg %]		$\Delta \bar{x}$ [mg %]
	präop.	postop.	
lg G	1310 $\pm$ 168	1337 $\pm$ 274	+ 27
lg A	240 $\pm$ 95	270 $\pm$ 78	+ 30
lg M	143 $\pm$ 88	128 $\pm$ 68	- 15

c)

	$\bar{x} \pm s$ [mg %]		$\Delta \bar{x}$ [mg %]
	präop.	postop.	
lg G	1588 $\pm$ 573	1616 $\pm$ 703	+ 28
lg A	278 $\pm$ 125	290 $\pm$ 157	+ 12
lg M	181 $\pm$ 167	160 $\pm$ 184	- 21

d)

	$\bar{x} \pm s$ [mg %]		$\Delta \bar{x}$ [mg %]
	präop.	postop.	
lg G	1658 $\pm$ 233	1701 $\pm$ 383	+ 43
lg A	321 $\pm$ 168	297 $\pm$ 172	- 24
lg M	305 $\pm$ 193	171 $\pm$ 65	-134

4. Verhalten der Immunglobuline in Abhängigkeit vom klinischen Krankheitsstadium

Unabhängig von dem Stadium der Lymphogranulomatose fielen die IgM-Werte signifikant ab. Im Stadium III konnte man zusätzlich eine signifikante Zunahme der IgA-Konzentration beobachten.

Das Kollektiv im Stadium IV hatte für eine statistische Testung eine zu geringe Größe (Tab. Va-d).

Tabelle Va-d: Immunglobulinkonzentrationen im Serum vor und nach der Splenektomie bei a) 9 Patienten im Hodgkin-Stadium I, b) 17 Patienten im Stadium II, c) 31 Patienten im Stadium III und d) 4 Patienten im Stadium IV.

a)

	$\bar{x} \pm s$ [mg %]		$\Delta \bar{x}$ [mg %]
	präop.	postop.	
Ig G	1591 $\pm$ 616	1479 $\pm$ 559	-112
Ig A	235 $\pm$ 112	260 $\pm$ 156	+ 25
Ig M	225 $\pm$ 137	182 $\pm$ 113	- 43

b)

	$\bar{x} \pm s$ [mg %]		$\Delta \bar{x}$ [mg %]
	präop.	postop.	
lg G	1351 $\pm$ 235	1464 $\pm$ 400	+113
lg A	290 $\pm$ 126	297 $\pm$ 131	+ 7
lg M	166 $\pm$ 105	136 $\pm$ 71	- 30

c)

	$\bar{x} \pm s$ [mg %]		$\Delta \bar{x}$ [mg %]
	präop.	postop.	
lg G	1470 $\pm$ 442	1480 $\pm$ 556	+ 10
lg A	245 $\pm$ 103	278 $\pm$ 107	+ 33
lg M	178 $\pm$ 158	154 $\pm$ 156	- 24

a)

	$\bar{x} \pm s$ [mg %]		$\Delta \bar{x}$ [mg %]
	präop.	postop.	
lg G	1624 $\pm$ 553	1458 $\pm$ 462	-166
lg A	216 $\pm$ 102	195 $\pm$ 94	- 21
lg M	144 $\pm$ 95	95 $\pm$ 68	- 49

5. Verhalten der Immunglobuline in Abhängigkeit von den Allgemeinsymptomen

Die Kollektive mit (B) und ohne (A) Allgemeinsymptome zeigten im Verhalten der Immunglobulinkonzentrationen keine Unterschiede. Bei beiden kam es zu einer signifikanten Abnahme des IgM-Wertes (Tab. VIa-b).

Tabelle VIa-b: Immunglobulinkonzentrationen im Serum vor und nach der Splenektomie bei a) 33 Patienten ohne Allgemeinsymptome (A) und b) 28 Patienten mit Allgemeinsymptomen (B)

a)

	$\bar{x} \pm s$ [mg %]		$\Delta \bar{x}$ [mg %]
	präop.	postop.	
Ig G	1450 $\pm$ 407	1396 $\pm$ 342	- 54
Ig A	253 $\pm$ 111	271 $\pm$ 111	+ 18
Ig M	176 $\pm$ 107	145 $\pm$ 84	- 31

b)

	$\bar{x} \pm s$ [mg %]		$\Delta \bar{x}$ [mg %]
	präop.	postop.	
Ig G	1481 $\pm$ 465	1567 $\pm$ 633	+ 86
Ig A	257 $\pm$ 113	281 $\pm$ 133	+ 24
Ig M	183 $\pm$ 168	154 $\pm$ 164	- 29

6. Verhalten der Immunglobuline in Abhängigkeit vom Alter

Aufgeschlüsselt nach drei Alterskollektive, kam es in den beiden Altersklassen unter 55 Jahren zu einer statistisch gesicherte Abnahme der IgM-Konzentration, während sich die prä- und postoperativen Durchschnittswerte bei Patienten über 55 Jahren nicht signifikant voneinander unterschieden (Tab. VIIa-c).

Tabelle VIIa-c: Immunglobulinkonzentrationen im Serum vor und nach der Splenektomie bei a) 31 Patienten mit Lymphogranulomatose unter 35 J., b) 22 Patienten im Alter von 35-55 J. und c) 8 Patienten über 55 J.

	$\bar{x} \pm s$ [mg %]		$\Delta \bar{x}$ [mg %]
	präop.	postop.	
a) Ig G	1468 $\pm$ 445	1456 $\pm$ 406	- 12
Ig A	248 $\pm$ 109	272 $\pm$ 116	+ 24
Ig M	174 $\pm$ 103	145 $\pm$ 77	- 29

b)

	$\bar{x} \pm s$ [mg %]		$\Delta \bar{x}$ [mg %]
	präop.	postop.	
lg G	1341 $\pm$ 248	1357 $\pm$ 411	+ 16
lg A	242 $\pm$ 100	270 $\pm$ 120	+ 28
lg M	160 $\pm$ 122	127 $\pm$ 69	- 33

c)

	$\bar{x} \pm s$ [mg %]		$\Delta \bar{x}$ [mg %]
	präop.	postop.	
lg G	1790 $\pm$ 624	1869 $\pm$ 839	+ 79
lg A	313 $\pm$ 140	305 $\pm$ 152	- 8
lg M	252 $\pm$ 253	224 $\pm$ 298	- 28

7. Verhalten der Immunglobuline in bezug auf verstorbene und noch lebende Patienten

Das Hodgkin-Kollektiv der zwischenzeitlich verstorbenen Patienten wies ein ähnliches Verhalten der Immunglobulinkonzentrationen auf, wie das der noch lebenden. In beiden Gruppen fand sich eine signifikante Abnahme des IgM-Wertes (Tabelle VIIIA-b).

Tabelle VIIIA-b: Immunglobulinkonzentrationen im Serum vor und nach der Splenektomie bei a) 13 Patienten mit Morbus Hodgkin, die zwischenzeitlich verstorben sind, und b) 48 noch lebenden Patienten.

	$\bar{x} \pm s$ [mg %]		$\Delta \bar{x}$ [mg %]
	präop.	postop.	
a) Ig G	1532 $\pm$ 548	1563 $\pm$ 810	+ 31
Ig A	232 $\pm$ 128	257 $\pm$ 149	+ 25
Ig M	232 $\pm$ 229	185 $\pm$ 234	- 47

b)

	$\bar{x} \pm s$ [mg %]		$\Delta \bar{x}$ [mg %]
	präop.	postop.	
Ig G	1446 $\pm$ 399	1450 $\pm$ 385	+ 4
Ig A	261 $\pm$ 106	281 $\pm$ 113	+20
Ig M	165 $\pm$ 99	139 $\pm$ 77	-26

8. Verhalten der Immunglobuline in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer

Die Aufteilung unseres Hodgkin-Patientengutes in Kollektive verschiedener Krankheitsdauer ließ bei einer Krankheitsdauer von über 72 Monaten keine statistisch auffälligen Unterschiede zwischen den prä- und postoperativen Werten erkennen. In den beiden anderen Kollektiven imponierte eine signifikante Abnahme der IgM-Konzentration. Bei einer Krankheitsdauer von 24 - 72 Monaten kam es zu einem statistisch gesicherten Abfall des IgG (Tabelle IXa-c).

Tabelle IXa-c: Immunglobulinkonzentrationen im Serum vor und nach der Splenektomie bei a) 36 Hodgkin-Patienten mit einer Krankheitsdauer (t_1) unter 24 Monaten, b) 14 Patienten mit $t_1 = 24 - 72$ Monaten und c) 11 Patienten mit t_1 über 72 Monaten.

a)

	$\bar{x} \pm s$ [mg %]		$\Delta \bar{x}$ [mg %]
	präop.	postop.	
lg G	1522 $\pm$ 464	1561 $\pm$ 595	+ 39
lg A	283 $\pm$ 113	303 $\pm$ 131	+ 20
lg M	197 $\pm$ 158	166 $\pm$ 152	- 31

b)

	$\bar{x} \pm s$ [mg %]		$\Delta \bar{x}$ [mg %]
	präop.	postop.	
lg G	1517 $\pm$ 432	1390 $\pm$ 298	- 127
lg A	222 $\pm$ 86	239 $\pm$ 84	+ 17
lg M	197 $\pm$ 106	145 $\pm$ 81	- 52

c)

	$\bar{x} \pm s$ [mg %]		$\Delta \bar{x}$ [mg %]
	präop.	postop.	
Ig G	1211 $\pm$ 179	1296 $\pm$ 267	+ 85
Ig A	202 $\pm$ 110	232 $\pm$ 106	+ 30
Ig M	97 $\pm$ 44	98 $\pm$ 41	+ 1

9. Verhalten der Immunglobuline in Abhängigkeit vom Milzbefall

Das Patientenkollektiv ohne Milzbefall wies eine signifikante Abnahme der IgM- und eine signifikante Zunahme der IgA-Konzentration auf. Bei den Hodgkin-Kranken mit Milzherden fiel nur der IgM-Wert signifikant ab (Tabelle Xa-b) .

Tabelle Xa-b: Immunglobulinkonzentrationen im Serum vor und nach der Splenektomie bei a) 20 Hodgkin-Patienten mit Milzbefall und b) 41 Patienten ohne Milzbefall.

a)

	$\bar{x} \pm s$ [mg %]		$\Delta \bar{x}$ [mg %]
	präop.	postop.	
Ig G	1576 $\pm$ 532	1597 $\pm$ 651	+ 21
Ig A	250 $\pm$ 125	269 $\pm$ 133	+ 19
Ig M	199 $\pm$ 191	161 $\pm$ 192	- 38

b)

	$\bar{x} \pm s$ [mg %]		$\Delta \bar{x}$ [mg %]
	präop.	postop.	
Ig G	1410 $\pm$ 367	1415 $\pm$ 402	+ 5
Ig A	257 $\pm$ 105	278 $\pm$ 116	+ 21
Ig M	170 $\pm$ 104	143 $\pm$ 79	- 27

10. Verhalten der Immunglobuline in Abhängigkeit von den Parametern der Milzfunktion

a) $T_{1/2}$ RHS

Die drei Hodgkin-Kollektive mit verschiedenem $T_{1/2}$ RHS-Bereich wiesen alle eine statistisch gesicherte Abnahme der IgM-Konzentration auf. IgA- und IgG-Werte verhielten sich unauffällig (Tabelle XIa-c).

Tabelle XIa-c: Immunglobulinkonzentrationen im Serum vor und nach der Splenektomie bei a) 19 Hodgkin-Patienten mit $T_{1/2}$ RHS unter 10 min, b) 17 Patienten mit $T_{1/2}$ RHS 10 - 15 min und c) 25 Patienten mit $T_{1/2}$ RHS über 15 min.

	$\bar{x} \pm s$ [mg %]		$\Delta \bar{x}$ [mg %]
	präop.	postop.	
Ig G	1632 $\pm$ 585	1656 $\pm$ 725	+ 24
Ig A	274 $\pm$ 132	302 $\pm$ 148	+ 28
Ig M	212 $\pm$ 206	176 $\pm$ 200	- 36

b)

	$\bar{x} \pm s$ [mg %]		$\Delta \bar{x}$ [mg %]
	präop.	postop.	
lg G	1448 $\pm$ 386	1411 $\pm$ 276	- 37
lg A	241 $\pm$ 90	266 $\pm$ 89	+ 25
lg M	190 $\pm$ 102	145 $\pm$ 84	- 45

c)

	$\bar{x} \pm s$ [mg %]		$\Delta \bar{x}$ [mg %]
	präop.	postop.	
lg G	1349 $\pm$ 269	1379 $\pm$ 375	+ 30
lg A	249 $\pm$ 108	262 $\pm$ 118	+ 13
lg M	147 $\pm$ 80	131 $\pm$ 63	- 16

b) Sequestrationsindex der Milz

Hodgkin-Kranke mit einem Sequestrationsindex unter 40 % zeigten im Durchschnitt keine statistisch auffälligen Veränderungen der Immunglobuline.

In den Gruppen mit einer spezifischen Milzsequestration von 40 - 60 % und über 60 % fiel der IgM-Wert signifikant ab; im letztgenannten Kollektiv stieg zusätzlich noch die Serumkonzentration von IgA signifikant an (Tabelle XIIa-c).

Tabelle XIIa-c: Immunglobulinkonzentrationen im Serum vor und nach der Splenektomie bei a) 10 Hodgkin-Patienten mit einem Sequestrationsindex der Milz unter 40 %, b) 23 Patienten mit einem Index von 40 - 60 % und c) 26 Patienten mit einem Index über 60 %.

	$\bar{x} \pm s$ [mg %]		$\Delta \bar{x}$ [mg %]
	präop.	postop.	
Ig G	1330 $\pm$ 293	1455 $\pm$ 523	+ 125
Ig A	316 $\pm$ 138	335 $\pm$ 162	+ 19
Ig M	127 $\pm$ 103	118 $\pm$ 69	- 9

b)

	$\bar{x} \pm s$ [mg %]		$\Delta \bar{x}$ [mg %]
	präop.	postop.	
Ig G	1444 $\pm$ 300	1407 $\pm$ 259	- 37
Ig A	242 $\pm$ 72	242 $\pm$ 60	0
Ig M	192 $\pm$ 88	152 $\pm$ 73	- 40

c)

	$\bar{x} \pm s$ [mg %]		$\Delta \bar{x}$ [mg %]
	präop.	postop.	
Ig G	1542 $\pm$ 566	1554 $\pm$ 655	+ 12
Ig A	250 $\pm$ 124	292 $\pm$ 135	+ 42
Ig M	196 $\pm$ 180	164 $\pm$ 174	- 32

11. Verhalten der Immunglobuline in Abhängigkeit vom Milzgewicht

Bei der Gliederung in Kollektive verschiedener Milzgewichte ergab sich für die Gruppen unter 225 g und 225 - 400 g statistisch gesicherte IgM-Abnahmen. Das IgA stieg in der Gewichtsklasse von 225 - 400 g signifikant an. In dem Kollektiv über 400 g zeigten die Immunglobulinkonzentrationen nur unauffällige Veränderungen (Tabelle XIIIa-c).

Tabelle XIIIa-c: Immunglobulinkonzentrationen im Serum vor und nach der Splenektomie bei a) 38 Hodgkin-Patienten mit einem Milzgewicht unter 225 g, b) 15 Patienten mit einem Milzgewicht von 225 - 400 g und c) 8 Patienten mit einem Milzgewicht über 400 g.

a)

	$\bar{x} \pm s$ [mg %]		$\Delta \bar{x}$ [mg %]
	präop.	postop.	
Ig G	1403 $\pm$ 358	1378 $\pm$ 399	- 25
Ig A	257 $\pm$ 109	274 $\pm$ 123	+ 17
Ig M	163 $\pm$ 102	142 $\pm$ 80	- 21

b)

	$\bar{x} \pm s$ [mg %]		$\Delta \bar{x}$ [mg %]
	präop.	postop.	
Ig G	1380 $\pm$ 337	1446 $\pm$ 305	+ 66
Ig A	223 $\pm$ 93	254 $\pm$ 80	+ 31
Ig M	154 $\pm$ 79	120 $\pm$ 52	- 34

c)

	$\bar{x} \pm s$ [mg %]		$\Delta \bar{x}$ [mg %]
	präop.	postop.	
Ig G	1915 $\pm$ 648	1985 $\pm$ 874	+ 70
Ig A	303 $\pm$ 144	322 $\pm$ 170	+ 19
Ig M	303 $\pm$ 273	237 $\pm$ 292	- 66

12. Verhalten der Immunglobuline in Abhängigkeit von der Vorbehandlung

Ein unterschiedliches Verhalten der Immunglobuline ließ sich in dem vorbehandelten und nicht vorbehandelten Kollektiv erkennen. Während vorbehandelte Patienten im Durchschnitt eine signifikante Abnahme der IgM-Konzentration aufwiesen, konnte dies bei Patienten ohne Vorbehandlung nicht nachgewiesen werden.

In dem nicht vorbehandelten Kollektiv lagen die prä- und postoperativen Durchschnittswerte nach dem t-Test signifikant über den Normwerten, ebenso in der vorbehandelten Gruppe (Tabelle XIVA-b).

Tabelle XIVA-b: Immunglobulinkonzentrationen im Serum vor und nach der Splenektomie bei a) 40 vorbehandelten Patienten mit M. Hodgkin und b) 21 Patienten ohne Vorbehandlung.

a)

	$\bar{x} \pm s$ [mg %]		$\Delta \bar{x}$ [mg %]
	präop.	postop.	
Ig G	1413 $\pm$ 328	1382 $\pm$ 284	- 31
Ig A	232 $\pm$ 101	252 $\pm$ 97	+ 20
Ig M	177 $\pm$ 111	138 $\pm$ 73	- 39

b)

	$\bar{x} \pm s$ [mg %]		$\Delta \bar{x}$ [mg %]
	präop.	postop.	
Ig G	1563 $\pm$ 576	1651 $\pm$ 736	+ 88
Ig A	297 $\pm$ 119	320 $\pm$ 149	+ 23
Ig M	184 $\pm$ 181	169 $\pm$ 191	- 15

13. Verhalten der Immunglobuline in Abhängigkeit von der Therapieart im letzten Jahr vor der Splenektomie

Das Kollektiv, das innerhalb der letzten 12 Monate vor der Milzexstirpation nur chemotherapeutisch behandelt wurde, wies ebenso wie das Kollektiv mit alleiniger Strahlentherapie eine statistisch gesicherte Abnahme der IgM-Konzentration auf. Bei den anderen Immunglobulinen ergab sich in beiden Gruppen keine signifikante Abweichung (Tabelle XVa-b).

Tabelle XVa-b: Immunglobulinkonzentrationen im Serum vor und nach der Splenektomie bei a) 18 Pat. mit M. Hodgkin, die nur medikamentös vorbehandelt wurden und b) 9 Patienten mit einer alleinigen strahlentherapeutischen Vorbehandlung, jeweils im letzten Jahr vor der Splenektomie.

	$\bar{x} \pm s$ [mg %]		$\Delta \bar{x}$ [mg %]
	präop.	postop.	
a) Ig G	1456 $\pm$ 335	1395 $\pm$ 342	- 61
Ig A	245 $\pm$ 104	258 $\pm$ 90	+ 13
Ig M	202 $\pm$ 149	147 $\pm$ 87	- 55

b)

	$\bar{x} \pm s$ [mg %]		$\Delta \bar{x}$ [mg %]
	präop.	postop.	
lg G	1498 $\pm$ 258	1420 $\pm$ 241	- 78
lg A	216 $\pm$ 97	258 $\pm$ 116	+ 42
lg M	189 $\pm$ 65	153 $\pm$ 79	- 36

IV. Diskussion

Seitdem KING und SCHUMACHER im Jahre 1952 zum ersten Mal auf eine erhöhte Infektanfälligkeit nach Splenektomie bei Kindern aufmerksam machten (26), ist die Frage nach den Auswirkungen des Milzverlustes immer wieder untersucht worden. Besonderes Interesse fanden dabei Patienten mit Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen, da vor allem bei der Lymphogranulomatose die Splenektomie im Rahmen des Staging zu einer Routinemaßnahme geworden ist.

Inzwischen von vielen Autoren belegt ist die Tatsache, daß bei Kindern in den ersten Lebensjahren gehäuft Infekte nach der Milzexstirpation auftreten (2,8,11,14,15,22, 26,39,48,56).

So berichteten HORAN und COLEBATCH 1962 über eine postoperative Infektionsrate von 12 % bei einem Kollektiv von 142 splenektomierten Kindern im Alter von unter 1 Jahr bis 13 Jahren (22). Von den 17 Infektionen verliefen 5 tödlich. Am häufigsten traten Pneumonien, Septikämien, Meningitiden und subphrenische Abszesse auf. Dominierende Erreger waren Pneumokokken, Haemophilus influenzae, Escherichia coli und Meningokokken, wobei die Pneumokokkeninfektionen zu Rezidiven neigten. In 80 % der Fälle traten die lebensbedrohlichen Infektionen innerhalb von zwei Jahren nach der Splenektomie auf. Nach HORAN und COLEBATCH sind Kinder, die wegen Thalassämie oder portalen Hypertension splenektomiert werden, eine besondere Risikogruppe in bezug auf die postoperative Infekthäufigkeit.

MARON und MALONEY beobachteten 1971 ebenfalls bei zwei Kindern im Alter von 5 und 7 Jahren, die wegen Milzruptur und im Rahmen einer Pankreasoperation splenektomiert wurden, Pneumokokkenseptikämien mit tödlichem Ausgang. Bei dem 7 Jahre alten Kind trat die Sepsis ein Jahr nach

Splenektomie und bei dem jüngeren Kind 5 Jahre nach der Milzexstirpation auf (39).

RAVRY et al. berichteten 1972 über eine Pneumokokken- und Haemophilus influenzae-Meningitis bei zwei 6 und 13 Jahre alten Kindern, die wegen Morbus Hodgkin splenektomiert wurden (48).

Aufgrund einer Literaturzusammenstellung haben DESSER und ULTMANN 1972 auf die besondere Infektgefährdung splenektomierter Kinder mit Cooley-Anämie oder portaler Hypertension nach der Milzexstirpation hingewiesen. Als häufigste Erreger fanden sich Pneumokokken und Haemophilus influenzae. Die Infekte traten innerhalb von 2 - 3 Jahren nach Splenektomie auf (11).

ANGELOV und DÜCKMEDZIEV berichteten 1974 über 36 splenektomierte Kinder mit Cooley-Anämie, von denen 4 postoperativ infolge foudroyanter Infektionen starben (2). Dabei handelte es sich um zwei Virusinfektionen der Atemwege, 1 Dysenterie-Fall sowie um eine Pneumokokkenmeningitis, die allerdings erst 6 Jahre nach der Splenektomie auftrat. Nach den immunoelektrophoretischen Untersuchungen von ANGELOV und DÜCKMEDZIEV war ein postoperativer Abfall der IgM-Serumkonzentration die wahrscheinliche Ursache der nach Splenektomie gehäuft auftretenden Infektionen bei Kindern.

Unterschiedlich beurteilt wird die Häufigkeit von Infekten nach Splenektomie bei Erwachsenen. BEGEMANN und GEHLE (4) haben 1959 bei der Nachuntersuchung von 310 wegen Milzruptur splenektomierten Patienten gefunden, daß infektiöse Komplikationen nach Entfernen der Milz häufiger sind als nach anderen Operationen, vor allem Oberbaucheingriffen.

LENNERT stellte 1971 bei 149 Splenektomierten in 10,7 % der Fälle lokale Wundheilungsstörungen fest (30). Er sah dies ebenso wie unklares Fieber, Wundinfekt und vermehrte Infektanfälligkeit nach der Milzexstirpation als

Manifestation eines postoperativ signifikant erniedrigten IgM-Serumspiegels an.

In einer Untersuchung des National Cancer Institute in Bethesda (USA) an 1170 Patienten mit Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen wurde nach der Splenektomie ein Prozentsatz ernsthafter Infektionen von nur 1,4 % gefunden (11). Bei einem Vergleich der in der Literatur mitgeteilten Infekthäufigkeiten scheint die postoperative Infektionsrate bei Hodgkin- und Non-Hodgkin-Patienten sogar niedriger zu liegen als nach Splenektomien aus anderen Indikationen (11).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch ROUX et al. 1974 (49). Bei 156 Patienten mit malignen Lymphomen betrug die postoperative Infekthäufigkeit 22 %, in der Vergleichsgruppe von 101 Patienten ohne Systemerkrankung 28 %, wobei in beiden Kollektiven Infektionen des Respirationstraktes am häufigsten vorkamen.

Als immunologisches Korrelat und Ursache einer erhöhten Infektanfälligkeit nach Splenektomie wurde schon von KING und SCHUMACHER 1952 ein postoperativer Abfall der IgM-Serumkonzentration herausgestellt (26). Seitdem sind in der Literatur eine Reihe von immunologischen Untersuchungen veröffentlicht worden, die sich mit der Serumkonzentration der drei Immunglobulinklassen IgG, IgA und IgM nach der Milzexstirpation befassen (2,8,21,29,30,32,33,42,43,55,58,61,63). Die Patienten vieler Autoren (30,42,43,63) waren aus chirurgischer Indikation splenektomiert worden. Die postoperativen Immunglobulinkonzentrationen wurden meist mit den Normalwerten eines gesunden Kontrollkollektivs verglichen. Der zeitliche Abstand der Bestimmung zur Splenektomie schwankte in den meisten Studien zwischen Tagen und mehreren Jahren. Als Untersuchungstechnik kam in den letzten Jahren fast immer die radiale Immundiffusion nach MANCINI mit Tripartigenplatten zur Anwendung.

LENNERT und Mitarbeiter (30,33,42,43) haben in mehreren Veröffentlichungen auf eine signifikante IgM-Erniedrigung bei posttraumatisch Splenektomierten gegenüber gesunden Personen hingewiesen. Die IgM-Serumkonzentration war dabei unabhängig vom Alter der Patienten und vom zeitlichen Abstand zur Milzexstirpation.

Demgegenüber fanden GRAMLICH, FISCHER und BLANK 1970 nur innerhalb der ersten 6 Monate postoperativ erniedrigte IgM-Serumspiegel (21). Nach 6 Monaten lagen die IgM-Werte wieder im Normbereich. Von besonderer Bedeutung in dieser Studie war die Feststellung, daß eine bei den verschiedenen untersuchten Krankheitsbildern mehr oder weniger gestörte Immunantwort auf Intracutan-
teste in erster Linie von der Grundkrankheit abhängt. Die Splenektomie verändert dabei die Immunitätslage nur unwesentlich, eine These, die schon SASLAW et al. 1959 (52) vertraten. Schlußfolgerung hieraus war die Behauptung, daß eine vermehrte Infektgefährdung über das durch die Grundkrankheit gegebene Maß hinaus nicht zu erwarten ist (21), was von oben genannten Autoren (21,52) auch nicht beobachtet wurde.

ZIEROTT, ZENKER und THIEDE untersuchten 1973 29 Patienten, die man wegen Milzruptur oder im Rahmen von Oberbauchoperationen splenektomierte (63). Der zeitliche Abstand zur Milzexstirpation schwankte zwischen 1 und 8 Jahren. Unabhängig von diesem Zeitraum fanden sie eine signifikante Erniedrigung der IgM-Serumkonzentration. 1973 berichteten LENNERT, KOLLMAR und SCHMIDT über eine Studie an 26 milzlosen Kindern (32). Die Gegenüberstellung von 11 Patienten, die wegen Milzruptur splenektomiert wurden, und 15 Patienten, bei denen die Milzexstirpation aus hämatologischer Indikation erfolgte sowie einer gesunden Kontrollgruppe brachte überraschende Ergebnisse. In beiden milzlosen Kollektiven lag der IgA-Wert signifikant höher. IgM war nur in der wegen Trauma splenektomierten

Gruppe erniedrigt, während IgG allein in dem aus hämatologischer Indikation milzexstirpierten Kollektiv postoperativ höher lag.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch CLARET, MORALES und MONTANER 1975 bei der Nachuntersuchung von 52 milzlosen Kindern (8). Patienten, bei denen im Rahmen einer hämatologischen Grundkrankheit eine Störung des RES vorlag, zeigten nach der Splenektomie signifikant erhöhte IgG-Werte. Alle Kinder wiesen dagegen statistisch gesicherte IgA-Erhöhrungen und IgM-Erniedrigungen auf. Erhöhte IgG-Werte mit dem Gipfel in der 6. - 12. Woche nach der Splenektomie fanden auch schon BEDNARIK und CAJTHAMLOVA 1969 (3).

Besonderes Interesse in den letzten Jahren weckten Patienten, die wegen Thalassämie splenektomiert wurden. SCHUMACHER hat 1970 bei einer Gruppe von Kindern mit Thalassaemia major postoperativ eine IgG-Erhöhrung gefunden (55). Ein Vergleichskollektiv mit portaler Hypertension zeigte dagegen einen erhöhten IgA-Serumspiegel, während Kinder, die wegen hereditärer Sphärozytose, idiopathischer thrombozytopenischer Purpura oder Milzruptur operiert wurden, nach der Milzexstirpation signifikant erniedrigte IgM-Werte aufwiesen. In 10 Fällen konnte SCHUMACHER die prä- und postoperativen Immunglobulinkonzentrationen miteinander vergleichen. Hierbei zeigten die IgG- und IgM-Werte kaum Unterschiede. Der IgA-Spiegel stieg dagegen schon frühzeitig nach der Milzexstirpation an.

WASI und Mitarbeiter machten 1971 bei der postoperativen Nachuntersuchung von 42 meist erwachsenen Thalassämie-Patienten auf einen erhöhten IgA- und einen erniedrigten IgM-Wert aufmerksam (61).

Im Gegensatz dazu fanden ANGELOV und DÜCKMEDZIEV 1974 bei 25 Kindern mit Cooley-Anämie nur eine signifikant erniedrigte IgM-Serumkonzentration nach der Splenektomie (2). Dieser Befund blieb auch in der späteren postoperativen Phase konstant.

Mit Ausnahme von SCHUMACHER (55) beschränkten sich die bis jetzt zitierten Autoren (2,3,8,21,30,32,33,42,43,61,63) auf einen Vergleich der postoperativen Immunglobulinkonzentrationen mit Normalwerten eines Kontrollkollektivs. Eine Aussage über den direkten Einfluß der Splenektomie auf die Konzentration der Immunglobuline im Serum ist nur bedingt möglich, weil man die präoperativen Werte nicht kennt. Ein weiterer Nachteil ist der meist zu große zeitliche Abstand der Untersuchung zur Milzexstirpation. Trotz der teilweise sehr unterschiedlichen Ergebnisse läßt sich, zumindest bei den Patienten, die wegen traumatischer Milzruptur splenektomiert wurden, eine vorläufig endgültige Aussage treffen. Bei normalen präoperativen Immunglobulinwerten führt der Milzverlust zu einem Abfall des IgM-Serumspiegels. Inwieweit dieser sich in der postoperativen Periode wieder normalisiert, ist nach wie vor umstritten (21,30,63).

Bis vor wenigen Jahren war die Frage nach dem quantitativen Verhalten der Immunglobuline bei Patienten mit Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen nach Splenektomie noch nicht untersucht.

1974 veröffentlichten LAWKOWICZ et al. eine Studie über den Effekt der Milzexstirpation auf die Serumspiegel der Immunglobuline (29). Unter anderem wurden auch die prä- und postoperativen Werte eines Kollektivs bestimmt, das sich u.a. aus 7 Patienten mit M. Hodgkin im Krankheitsstadium III zusammensetzte. LAWKOWICZ fand bei den Patienten mit Morbus Hodgkin keinen signifikanten Unterschied zwischen den prä- und postoperativen Immunglobulinkonzentrationen. Der IgG-Spiegel lag jedoch im Vergleich mit dem Normalwert besonders postoperativ signifikant höher.

Von STEIDLE und Mitarbeitern stammt eine Studie aus dem Jahre 1975, in der die Immunglobuline bei 14 Patienten mit Morbus Hodgkin vor und 1 - 44 Wochen nach Splenektomie

quantitativ kontrolliert wurden (58). In der IgG und IgA-Fraktion traten keine signifikanten Konzentrationsveränderungen auf. IgM fiel jedoch unabhängig von eingeleiteter Therapie, Krankheitsverlauf und Stadium signifikant ab und erreichte nach 44 Wochen noch nicht den präoperativen Ausgangswert. Die Autoren sahen den postoperativ konstant erniedrigten IgM-Wert als Folge des Fortfalls IgM-produzierender Zellen in der Milz an.

In der vorliegenden Studie konnte ebenfalls ein Abfall des IgM-Serumspiegels unter dem Einfluß der Splenektomie festgestellt werden. Die postoperative IgM-Konzentration war in dem Hodgkin-Gesamtkollektiv gegenüber dem präoperativen Ausgangswert signifikant abgesunken. Dieses Ergebnis stimmt mit den Befunden von STEIDLE (58) überein.

Im Gegensatz zu STEIDLE's Resultaten war die durch die Milzexstirpation hervorgerufene signifikante Zunahme des IgA-Serumspiegels im Hodgkin-Gesamtkollektiv. Postoperative IgA-Erhöhungen sind in der Literatur wiederholt beschrieben worden (8,32,55,61); es handelte sich um Patienten, die wegen Milzruptur, portaler Hypertension, Thalasämie und aus hämatologischer Indikation splenektomiert wurden. Eine kausale Erklärung für dieses Phänomen wurde nicht angegeben.

Die von einigen Autoren (3,8,29,32) mitgeteilte Zunahme der IgG-Konzentration nach der Splenektomie konnte bei den untersuchten Patienten mit Morbus Hodgkin nicht bestätigt werden. Bei der Untersuchung der Frage, ob zwischen dem quantitativen Verhalten der Immunglobuline und bestimmten klinischen Parametern Korrelationen bestehen, ergaben sich einige Auffälligkeiten.

Signifikante IgG-Konzentrationsänderungen fanden sich nur in der Hodgkin-Gruppe mit einer Krankheitsdauer von 24 - 72 Monaten. Der postoperative IgG-Spiegel lag hier signifikant unter dem präoperativen Ausgangswert.

Statistisch gesicherte IgA-Zunahmen fanden sich außer im Hodgkin-Gesamtkollektiv noch in folgenden Subkollektiven: in der Gruppe der männlichen Patienten, bei Patienten im klinischen Krankheitsstadium III, bei Patienten ohne Milzbefall, bei Patienten mit einem relativ niedrigen Milzgewicht (225 - 400 g) und einem normalen Sequestrationsindex (über 60 %).

Der IgM-Serumspiegel fiel unabhängig vom Geschlecht, dem klinischen Krankheitsstadium, vom Bestehen oder Fehlen von Allgemeinsymptomen, der Überlebenszeit, dem Milzbefall, der Halbwertszeit der Elimination ^{51}Cr -markierter, wärmealterierter Erythrozyten ($T_{1/2}$ RES) und der präoperativen Therapieform signifikant ab. Interessanterweise ließ sich bei den prognostisch günstigeren histologischen Hodgkin-Typen LP (lymphozytenreicher Typ) und NS (nodulär-sklerosierender Typ), bei Patienten über 55 Jahre, bei Krankheitsdauer über 72 Monate, bei einem Sequestrationsindex unter 40 %, und bei einem Milzgewicht über 400 g sowie bei nicht vorbehandelten Patienten kein signifikanter Unterschied zwischen den prä- und postoperativen IgM-Werten feststellen. Inwieweit diese Befunde in den einzelnen Subkollektiven rein statistisch bedingt sind, oder ob hier echte, pathophysiologisch erklärbare Korrelationen bestehen, läßt sich noch nicht endgültig sagen.

Die Frage, ob es in bezug auf die Splenektomie eine Risikogruppe gibt, kann verneint werden. Die arithmetischen Mittelwerte der Immunglobulinkonzentrationen lagen alle, sowohl prä- als auch postoperativ, niemals signifikant unter den Normalwerten. Im Hodgkin-Gesamtkollektiv sowie in den meisten Subkollektiven waren die drei Immunglobulin-klassen gegenüber der Norm signifikant erhöht, sowohl in der Gruppe der vorbehandelten als auch der nicht vorbehandelten Patienten.

Die Lymphogranulomatose geht nach den in unserem Kollektiv erhobenen Befunden mit erhöhten Serumkonzentrationen von IgG, IgA und IgM einher. Die Angaben in der Literatur hierüber sind recht unterschiedlich (7,10,27,37,40,50,54), McKELVEY und FAHEY (40) 1965, MADALINSKI et al. (37) 1970, DATTA USHA und SEHGAL (10) 1972 sowie KRAJ und CIESLUK (27) 1972 fanden ebenfalls beim Morbus Hodgkin über der Norm liegende IgG-Serumspiegel, während signifikant erhöhte IgA-Konzentrationen nur von DATTA USHA (10) 1972 mitgeteilt wurden. Es liegen keine Mitteilungen über statistisch gesicherte IgM-Erhöhungen vor.

Aus den eigenen Ergebnissen sowie aus den Angaben in der Literatur ergibt sich somit, daß die Splenektomie zwar zu statistisch erfaßbaren Veränderungen der Immunglobulinserumspiegel führt, diese aber für Patienten mit Morbus Hodgkin offenbar von geringer klinischer Bedeutung sind. Damit findet auch die von verschiedenen Autoren (11,49) beschriebene niedrige Infektionsrate nach der Milzexstirpation bei Patienten mit M. Hodgkin eine hinreichende Erklärung. Der Verlust der menschlichen Milz beeinträchtigt für sich allein nur geringfügig die humorale Immunabwehr; diese wird hauptsächlich vom jeweiligen Grundleiden verändert.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Durch die erweiterte Indikation zur Splenektomie beim Morbus Hodgkin im Rahmen des Staging erlangte die Frage nach der Rolle des Milzverlustes für eine eventuelle vermehrte Infektgefährdung durch Verminderung der Konzentration der Immunglobuline eine besondere Bedeutung. In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die Serumkonzentrationen von IgG, IgA und IgM bei insgesamt 61 erwachsenen Patienten mit Morbus Hodgkin vor und nach der Milzexstirpation miteinander und zusätzlich mit den Normalwerten eines gesunden Kontrollkollektivs verglichen. Dabei zeigten sich folgende Ergebnisse:

1. Nach der Milzexstirpation fiel die IgM-Serumkonzentration signifikant ab, für IgA stieg sie signifikant an. Der IgG-Serumspiegel unterlag keinen statistisch relevanten Veränderungen.
2. Im Vergleich mit den Normalwerten eines gesunden Kontrollkollektivs waren die Serumkonzentrationen der drei Immunglobulinklassen bei Patienten mit Morbus Hodgkin vor und nach der Splenektomie im Durchschnitt signifikant erhöht. Ein signifikanter Abfall unter die Norm wurde nicht beobachtet.

Aus diesen Ergebnissen kann folgendes geschlossen werden:

1. Der Morbus Hodgkin ist eine Krankheit mit durchschnittlich erhöhten IgG-, IgA- und IgM-Serumkonzentrationen.
2. Die Splenektomie führt zu keinen klinisch relevanten quantitativen Veränderungen der Immunglobuline.

Durch die Aufgliederung des 61 Patienten umfassenden Hodgkin-Kollektivs nach bestimmten Parametern in Subgruppen konnten gewisse Korrelationen zwischen diesen Parametern und dem Ver-

halten der Immunglobulinkonzentrationen aufgezeigt werden.

Bei Patienten mit einer Krankheitsdauer von 24 - 72 Monaten fand sich ein signifikanter Abfall des IgG nach Splenektomie.

Eine statistisch signifikante Erhöhung des IgA nach Splenektomie ließ sich bei männlichen Patienten, bei Patienten im klinischen Krankheitsstadium III, bei Patienten ohne Milzbefall, bei Patienten mit einem Milzgewicht von 225 - 400 g und bei Patienten mit einem Sequestrationsindex der Milz von über 60 % feststellen.

Keine statistisch signifikante Veränderung der IgM-Serumkonzentration nach Splenektomie zeigte sich bei Patienten mit dem lymphozytenreichen und nodulär-sklerosierenden histologischen Typ, bei Patienten über 55 Jahre, bei Patienten mit einer Krankheitsdauer von über 72 Monaten, bei Patienten mit einem Sequestrationsindex unter 40 %, bei Patienten mit einem Milzgewicht von über 400 g und bei Patienten ohne Vorbehandlung. Endgültige Aussagen hierüber müssen jedoch an größeren Kollektiven gesichert werden.

Eine Risikogruppe in bezug auf die Splenektomie konnte nicht eruiert werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stehen in Einklang mit den Mitteilungen in der Literatur, wonach bei Patienten mit Morbus Hodgkin, die Infektanfälligkeit durch die Splenektomie nicht erhöht wird.

Literatur

1. Aisenberg, A.C.: Manifestations of immunologic unresponsiveness in Hodgkin's disease.
Cancer Res. 26 (1966), 1152
2. Angelov, A. und I. Dückmedziev: Immunoelktrophoretische Untersuchungen der Serum-Immunglobuline bei Kindern mit Cooley-Anämie vor und nach der Splenektomie und ihre Beziehung zu Infektionskrankheiten.
Mschr. Kinderheilk. 122 (1974), 569
3. Bednarik, T. und H. Cajthamlová: Zur Frage des erhöhten IgG-Spiegels nach der Splenektomie.
Z. Immun.-Forsch. 141 (1971), 378
4. Begemann, H. und W. Gehle: Die Auswirkungen der post-traumatischen Splenektomie.
Dtsch. med. Wschr. 84 (1959), 449
5. Carbone, P.P., H.S. Kaplan, K. Musshoff, D.W. Smithers and M. Tubiana: Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification.
Cancer Res. 31 (1971), 1860
6. Carvalho, I.F. de, Y. Borel and P.A. Miescher: Influence of splenectomy in rats on the formation of 19 S and 7 S antibodies.
Immunology 12 (1967), 505
7. Claman, H.N., T.F. Hartley and D. Merrill: Hypogammaglobulinemia, primary and secondary: immunoglobulin levels (yG, yA, yM) in one hundred and twenty-five patients.
J. Allergy 38 (1966), 215
8. Claret, I., L. Morales and A. Montaner: Immunological studies in the postsplenectomy syndrome.
J. Pediatr. Surg. 10 (1975), 59
9. Cohnen, G. und G. Brittinger: Immunpathologische Veränderungen bei der Lymphogranulomatose.
Blut XXIII (1971), 302
10. Datta Usha Aikat, B.K. and S. Sehgal: Immunoglobulins in Hodgkin's disease.
Indian J. Med. Res. 60 (1972), 556
11. Desser, R.K. and J.E. Ultmann (eds.):
Risk of severe infection in patients with Hodgkin's disease or lymphoma after diagnostic laparotomy and splenectomy.
Ann. intern. Med. 77 (1972), 143

12. Diem, K. und C. Lentner: Wissenschaftliche Tabellen - Documenta Geigy.
Thieme, Stuttgart 1975
13. Ellis, E.F. and R.T. Smith: The role of the spleen in immunity with special reference to the post-splenectomy problem in infants.
Pediatrics 37 (1966), 111
14. Erickson, W.D., E.O. Burgert and H.B. Lynn:
The hazard of infection following splenectomy in children.
Amer. J. Dis. Child. 116 (1968), 1
15. Finland, M.: Serious infections in splenectomized children.
Pediatrics 27 (1961), 689
16. Fischer, J.: Klinische Diagnostik und Stadieneinteilung maligner Lymphome als Grundlage der Therapie.
In: Stacher, A. (Hrsg.): Leukämien und maligne Lymphome, S. 243. München - Berlin - Wien, Urban & Schwarzenberg 1972
17. Fischer, J.: Hypersplenismus.
Internist 12 (1971), 176
18. Fischer, J., A. Roux, H. Brünner, K. Hill, R. Melchert, W. Kotulla, H.H. Dennhardt und A. Fahimian: Milzbe-
fall bei Morbus Hodgkin: Ergebnisse der Splenektomie in 80 Fällen.
Verh. dtsh. Ges. inn. Med., Bergmann, München 1973
19. Fischer, M., P.S. Mitrou, K. Hübner, H. Hauk und K.A. Lennert: Die Splenektomie bei Morbus Hodgkin.
Dtsch. med. Wschr. 99 (1974), 1402
20. Glatstein, E., I.M. Guernsey, S.A. Rosenberg and H.S. Kaplan: The value of laparotomy and splenectomy in the staging of Hodgkin's disease.
Cancer, Philad. 24 (1969), 709
21. Gramlich, F., J. Fischer und H. Blank: Immunglobuline und Intracutanteste nach Splenektomie. In: Lennert, K., Harms, D. (Hrsg.): Die Milz, S. 401. Berlin - Heidelberg - New York, Springer 1970
22. Horan, M. and J.H. Colebatch: Relation between splenectomy and subsequent infection.
Arch. Dis. Childh. 37 (1962), 398.

23. Hornung, G., H. Hirche, K. Höffken, G. Becker, K. Deckner und C.G. Schmidt: Milzfunktion bei Morbus Hodgkin.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med., Bergmann, München 1973
24. Humphrey, J.H. und R.G. White: Kurzes Lehrbuch der Immunologie.
Thieme, Stuttgart 1972
25. Kapp, S., W. Prellwitz und D. Müller: Vergleichende Methoden zur quantitativ immunologischen Bestimmung und Ermittlung von Normbereichen der Immunglobuline G, A, M, des Haptoglobins und Transferrins mit Hilfe der automatisierten Immunpräzipitatreaktion (AIP).
Verh. dtsch. Ges. inn. Med., Bergmann, München 1974
26. King, H. and H.B. Schumacher, Jr.: Splenic studies; susceptibility to infection after splenectomy performed in infancy.
Ann. Surg. 136 (1952), 239
27. Kraj, M. and S. Cieśluk: Behavior of immunoglobulins in malignant lymphogranulomatosis and thymoma.
Arch. Immunol. Ther. Exp., Warsz. 20 (1972), 235
28. Lamerz, R., A. Fateh-Moghadam und M. Knedel: Zur quantitativen immunologischen Bestimmung von Serumproteinen.
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 11 (1973), 491
29. Lawkowicz, W., I. Krzemińska-Lawkowiczowa, M. Kraj, J. Rostkowska and S. Cieśluk: Influence of splenectomy on serum immunoglobulin levels in human patients.
Arch. Immunol. Ther. Exp., Warsz. 22 (1974), 711
30. Lennert, K.A.: Immunologische Untersuchungen nach Splenektomie und ihre Bedeutung für die Wundheilung und Begutachtung.
Hefte Unfallheilk. 102 (1970), 157
31. Lennert, K. und N. Mohri: Histologische Klassifizierung und Vorkommen des Morbus Hodgkin.
Internist 15 (1974), 57
32. Lennert, K.A., M. Kollmar und G. Schmidt: Verhalten der Immunglobuline G, A und M, des Alpha-1-Antitrypsins und Alpha-2-Makroglobulins nach Splenektomie im Kindesalter.
Münch. med. Wschr. 115 (1973), 1979
33. Lennert, K.A., M.D. Saenger und W. Mondorf: Splenektomie-bedingte Spätveränderungen.
Münch. med. Wschr. 111 (1969), 190

34. Lowenbraun, S., H.E. Ramsey and A.A. Serpick: Splenectomy in Hodgkin's disease for splenomegaly, cytopenias and intolerance to myelosuppressive chemotherapy.
Amer. J. Med. 50 (1971), 49
35. Lukes, R.J. and J.J. Butler: The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease.
Cancer Res. 26 (1966), 1063
36. Lukes, R.J., L.F. Craver, T.C. Hall, H. Rappaport and P. Ruben: Report of the nomenclature committee.
Cancer Res. 26 (1966), 1311
37. Madaliński, K., W.J. Brzosko and M. Zulawski: Immunoglobulin levels in Hodgkin's disease.
Haematologia, Budap. 4 (1970), 333
38. Mancini, G., A.O. Carbonara and J.F. Heremans: Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion.
Immunochemistry 2 (1965), 235
39. Maron, B.J. and J.R. Maloney: Septicemia following traumatic or incidental splenectomy.
Hopkins Med. J. 130 (1972), 266
40. McKelvey, E.M. and J.L. Fahey: Immunoglobulin changes in disease: quantitation on the basis of heavy polypeptide chains, IgG (yG), IgA (yA), and IgM (yM), and of light polypeptide chains, type K (I) and type L (II).
J. clin. Invest. 44 (1965), 1778
41. Mellbye, O.J.: Spleen and immunity. In: Lennert, K., Harms, D. (Hrsg.): Die Milz, S. 139. Berlin - Heidelberg - New York, Springer 1970
42. Mondorf, W., K.A. Lennert und M. Kollmar: Zur Immunoglobulinbildung in der menschlichen Milz.
In: Lennert, K., Harms, D. (Hrsg.): Die Milz, S. 162. Berlin - Heidelberg - New York, Springer 1970
43. Mondorf, W., K.A. Lennert und M. Kollmar: Quantitative Immunglobulinbestimmungen bei posttraumatisch Splenektomierten.
Klin. Wschr. 47 (1969), 533
44. Musshoff, K. und J. Slanina: Stadieneinteilung der malignen Lymphome. Zugleich ein Beitrag über die Bedeutung der Laparotomie mit Splenektomie.
Klin. Wschr. 52 (1974), 109

45. Noltenius, H.: Die Funktion der Milz im Rahmen des RES. In: Lennert, K., Harms, D. (Hrsg.): Die Milz, S. 145. Berlin - Heidelberg - New York, Springer 1970
46. Pribilla, W.: Über einige Funktionen der Milz. Internist 8 (1967), 345
47. Rastetter, J.: Folgen des Milzverlustes bei Kindern und Erwachsenen. Hefte Unfallheilk. 102 (1970), 157
48. Ravry, M., N. Maldonado, E. Vélez-García, J. Montalvo and P.J. Santiago: Serious infection after splenectomy for the staging of Hodgkin's disease. Ann. intern. Med. 77 (1972), 11
49. Roux, A., J. Fischer, H.H. Dennhardt, H. Gamm, J. Preiss und G. Zeile: Die Häufigkeit von Infektionen nach Splenektomie, insbesondere bei Patienten mit malignen Lymphomen. Verh. dtsh. Ges. inn. Med., Bergmann, München 1974
50. Sailer, D., H. Lutz und G. Hartwich: Quantitative Immunglobulinbestimmung (IgA, IgG, IgM) bei Lymphogranulomatose. Verh. dtsh. Ges. inn. Med., Bergmann, München 1973
51. Salzman, J.R. and H.S. Kaplan: Effect of prior splenectomy on hematologic tolerance during total lymphoid radiotherapy of patients with Hodgkin's disease. Cancer, Philad. 27 (1971), 471
52. Saslaw, S., B.A. Bouroncle, R.L. Wall and C.A. Doan: Studies on the antibody response in splenectomized persons. New Engl. J. Med. 261 (1959), 120
53. Scheurlen, P.G.: Immunphänomene bei Lymphogranulomatose. Internist 15 (1974), 66
54. Scheurlen, P.G.: Immunpathologie bei der Lymphogranulomatose. Verh. dtsh. Ges. inn. Med., Bergmann, München 1968
55. Schumacher, M.J.: Serum immunoglobulin and transferrin levels after childhood splenectomy. Arch. Dis. Childh. 45 (1970), 114
56. Smith, C.H., M. Erlandson, I. Schulman and G. Stern: Hazard of severe infections in splenectomized infants and children. Amer. J. Med. 22 (1957), 390

57. Staib, I. und D. Kaiser: Laparotomie und Splenektomie bei Lymphogranulomatose.
Internist 15 (1974), 79
58. Steidle, C., A. Fateh-Moghadam, R. Lamerz und D. Huhn: Quantitatives Verhalten der Immunglobuline bei Hodgkin-Patienten nach Splenektomie.
Blut 30 (1975), 331
59. Strum, S.B., L.W. Allen and H. Rappaport: Vascular invasion in Hodgkin's disease. Its relationship to involvement of the spleen and other extranodal sites.
Cancer, Philad. 28 (1971), 1329
60. Ultmann, J.E. and E.M. Moran: Clinical course and complications in Hodgkin's disease.
Arch. intern. Med. 131 (1973), 332
61. Wasi, C., P. Wasi and P. Thongcharoen: Serum-immunoglobulin levels in thalassaemia and the effects of splenectomy.
Lancet 2 (1971), 237
62. Young, R.C., M.P. Corder, C.W. Berard and V.T. De Vita: Immune alterations in Hodgkin's disease.
Arch. intern. Med. 131 (1973), 446
63. Zierott, G., M. Zenker und A. Thiede: Veränderungen der Serumimmunglobulinkonzentrationen bei splenektomierten Patienten.
Bruns' Beitr. klin. Chir. 220 (1973), 804.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. J. Fischer für die Überlassung des Themas sowie für die außerordentliche Förderung, die er meiner Arbeit zuteil werden ließ.

Herrn Dr. A. Roux habe ich für vielfältige Rat-schläge und wissenschaftliche Diskussionen zu danken.

Herrn Diplomphysiker R. Lippold danke ich für die umfangreiche Beratung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

L e b e n s l a u f

Am 20. Juli 1950 als einziger Sohn von Heinz und Käthe Silz, geb. Martin, in Pirmasens (Pfalz) geboren.

Von 1957 bis 1961 Volksschule in Mainz und Mainz-Kostheim. Von 1961 bis 1965 Realschule in Mainz-Kostheim.

An Pfingsten 1965 Eintritt in das Gutenberg-Gymnasium in Wiesbaden mit Abschluß der Reifeprüfung im mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig am 22. Juni 1970.

Studium der Humanmedizin von Oktober 1970 bis Juli 1976 und medizinisches Staatsexamen am 20. Juli 1976 an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz.

Während des Studiums Stipendiat der "Studienstiftung des deutschen Volkes". Vom Januar bis einschließlich April 1977 als Medizinalassistent an der Neurologischen Klinik und Poliklinik, anschließend von Juni bis September 1977 an der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Mainz tätig. Darunter 2 1/2 Monate Notaufnahmehdienst.

November und Dezember 1977 auf der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses in Kirn/Nahe als Medizinalassistent tätig. Vom 1.1.1978 bis 30.4.1978 Abschluß der Medizinalassistentenzeit auf der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses in Kirn/Nahe.

Am 3. Mai 1978 Approbation als Arzt.

